

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 4 A61K 37/18	A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日 1989年8月10日(10.08.89)	WO 89/06970
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP89/00107 (22) 国際出願日 1989年2月2日 (02. 02. 89) (31) 優先権主張番号 特願昭63-23624 (32) 優先日 1988年2月2日 (02. 02. 88) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 阪急共栄物産株式会社 (HANKYU-KYOEI BUSSAN CO., LTD.) [JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区角田町8番7号 阪急ビル内 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 香川京一 (KAGAWA, Kyoichi) [JP/JP] 〒567 大阪府茨木市疊原町9番608号 Osaka, (JP) 金田謙勢 (KANEDA, Takaya) [JP/JP] 〒890 鹿児島県鹿児島市武岡5丁目21番19号 Kagoshima, (JP) 田所哲雄 (TADOKORO, Tetsuo) [JP/JP] 〒662 兵庫県西宮市青木町5番19号107 Hyogo, (JP) 松村芳一 (MATSUMURA, Yoshikazu) [JP/JP] 〒572 大阪府寝屋川市高津1丁目2番6号 上田化成工業株式会社内 Osaka, (JP) </p>		(74) 代理人 弁理士 北村 修 (KITAMURA, Osamu) 〒631 大阪府大阪市北区豊崎5丁目8番1号 北村特許ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧洲特許), AU, BE (欧洲特許), CH (欧洲特許), DE (欧洲特許), DK, FI, FR (欧洲特許), GB (欧洲特許), IT (欧洲特許), JP, LU (欧洲特許), NL (欧洲特許), NO, SE (欧洲特許), US. 添付公開書類 國際出願書 補正書・説明書	

(54) Title: LIPID METABOLISM IMPROVING AGENT AND METHOD OF ITS USE

(54) 発明の名称 脂質代謝改善剤とその使用方法

(57) Abstract

A lipid metabolism improving agent for human beings or animals and a method of its use are disclosed. Conventional lipid metabolism improving agents require a large amount of intake or unavoidably cause side effects on the human body, and there have been no agents which are effective not only as lipid metabolism improving agents but also for depression of an increase of bodily fat accompanying growth acceleration of livestock animals and aquatic animals and improvement of accumulated fat. This agent contains as the active ingredient low-molecular peptides of 3 to 4 in average amino acid chain length produced by hydrolysis of a protein or a protein-containing substance. This agent is administered in an amount as small as 0.1 to 50% based on lipid intake, thus improving lipid metabolism effectively without side effects.

Express Mail No.
EV206807498US

この発明の技術分野は、人又は動物の脂質代謝改善剤とその使用方法である。

従来の脂質代謝改善剤は、必要摂取量が多いものであつたり、人体に対する副作用の発現が不可避であった。又、畜産、水産動物の成長促進に伴う体脂肪の抑制や蓄積脂肪の良質化をも図れる脂質代謝改善剤として効果的なものは、これまでになかった。

この発明の脂質代謝改善剤は蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均アミノ酸鎖長がおよそ3～4である低分子ペプチドを有効成分としているものであり、その使用方法は脂質代謝改善剤を、脂質の摂取重量の0.1～50%をもって投与するものであるため、摂取量が少なく、副作用も生じることがなくて効果的に脂質代謝改善を図ることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	CA	カボン	MW	マラウイ
BB	パルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	IT	イタリー	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スードアン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴー	LI	リビテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

明細書

脂質代謝改善剤とその使用方法

[技術分野]

本発明は、高血圧症や動脈硬化症などの予防や治療、
5 或いは畜産、水産分野における動物の肉質の改善に有用
な脂質代謝改善剤とその使用方法に関する。

[背景技術]

高血圧症や動脈硬化などの予防・治療においては、脂肪の摂取制限に加えて、脂質の吸収を抑える医薬品や、
10 デキストラン硫酸などの血中リボ蛋白リバーゼ活性を昂める医薬品が投与される。脂質吸収の抑制剤としては、ニコモール等の医薬品が従来より知られている。脂質代謝改善剤としては、デキストラン硫酸に加えて酵素性エラスターーゼ等が従来より知られている。

しかし、ニコモール等の医薬品は、副作用の発現が不可避である。他方、畜産や水産の分野では、脂肪成分および蛋白成分を多量に配合した高カロリー飼料を与えて生長を促進するのが一般的であり、そのため、生長させた動物が脂身の多過ぎるものとなっていた。しかし、今日では、動物の脂身の多過ぎるものは好まれず、脂身を量的および質的に適度にコントロールすることが要望されている。

要するに、今日では、副作用を招来することなく、脂質吸収を抑制できること、体脂肪量を減少できること、

更には、蓄積脂肪を良質化できることが強く望まれている。

[発明の開示]

本発明は、上記従来技術の有する問題点を解消し、副作用なく脂質の吸収を抑制して、体脂肪量を減少でき、しかも、蓄積脂肪を良質化できる脂質代謝改善剤とその使用方法を提供することを目的とする。

この目的を達成するため、本発明にかかる脂質代謝改善剤の特徴構成は、蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均アミノ酸鎖長がおよそ3～4である低分子ペプチドを有効成分として含む点にある。

他方、本発明にかかる脂質代謝改善剤の使用方法の特徴構成は、蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均アミノ酸鎖長がおよそ3～4である低分子ペプチドを有効成分として含む脂質代謝改善剤を、脂質の摂取重量の0.1～50%をもって投与する点にある。従って、一般の食物に対してはその投与量が食物全体の1%程度でよく、脂質の多い食物でも、その脂質の含有量は20～40%程度であるので、多くても食物全体の4～20%程度の投与でよいのである。

本発明者らは、種々の実験を行った結果、平均ペプチド鎖長3～4程度の低分子ペプチドには、脂質の重量の0.1～50%、好ましくは、1～30%の重量をもつ

3

て添加されることにより、その脂質に対する *in vitro* リバーゼ活性を抑える効果のあることが分かった。しかも、前記の重量割合をもって食品や飼料とともに、或いは、単独に食されることにより、脂肪消化率を低下させるとともに、血液中および肝臓などの組織中の蛋白量に影響を与えることなく血液中のトリグリセリド濃度およびコレステロール濃度を低下させ、肝臓中の脂肪含量および脂肪小滴量を低下させる効果があることを見出した。
更には、体脂肪量を減少させ、かつ、その脂質組成を良
10 質化する効果のあることも判明した。

従来から、高蛋白食摂取時に体脂肪の減少することは知られていた。その際の蛋白含量は、一般的な食事や飼料での 20 % 程度に対して 40 % 以上を必要とする。本発明の低分子ペプチドによる脂肪消化吸収抑制作用および体脂肪減少作用を得る場合の必要量は 1 % 重量程度であり、高蛋白食摂取とは明らかに異なる。また、本発明の低分子ペプチドの用途は、吸収性の良い、蛋白源としての市販低分子ペプチドの用途とは明らかに異なる。換言すれば、添加量の点において明らかに従来品とは異なり、更に、その使用目的において異なるのである。
20

前記平均ペプチド鎖長 3 ~ 4 程度の低分子ペプチドを、プロテアーゼを用いて製造する際、プロテアーゼと蛋白の割合は、プロテアーゼ 0.1 ~ 5 単位に対して蛋白 1 mg であり、時間は 3 ~ 48 時間、好ましくは、16 ~ 3

0時間、温度は20~70℃、好ましくは、40~60℃である。ここで、プロテアーゼ1単位とは、乳製カゼインを基質とし、その酵素の至適pHにおいて、30℃、1分間に1μgのチロジンに相当する非蛋白性のフォリン試液呈色物質の増加をもたらす酵素力値である。
5

低分子ペプチドの製法の一例は次のようである。動物性、植物性、微生物起源などの任意の蛋白あるいは蛋白含有物を固形分として水に5~30w/v%となるよう分散させ、酸またはアルカリによってプロテアーゼの10至適pHに調整し、プロテアーゼを一度にまたは逐次的に添加して20~70℃の温度で3~48時間、加水分解する。

得られた低分子ペプチドを噴霧乾燥して、または低分子ペプチドにカルボキシメチルセルロースあるいはデキストリンといった增量剤を適量加えて、乾燥、固化することにより、脂質代謝改善剤を得る。
15

本発明によれば、脂質の摂取重量の0.1~50%、好ましくは、1~30%の重量をもって摂取することにより、副作用なく脂肪の消化吸収を抑え、また、脂肪の代謝改善を行うことができて、高血圧症や動脈硬化症、肥満の予防・治療に好適に利用できる。しかも畜産・水産の分野においては、前記の重量をもって動物に与えることにより、動物の脂肪の付き過ぎを抑え、かつ、体脂肪の脂質組成を良質化することができて、その動物の肉
20

質を改善できるようになった。

[発明を実施するための最良の形態]

本発明にかかる脂質代謝改善剤の有効成分となる低分子ペプチドとは、蛋白あるいは蛋白含有物をプロテアーゼや酸で加水分解することにより平均ペプチド鎖長3～4程度に低分子化したペプチドである。この低分子ペプチドの使用にあっては、アミノ酸やジペプチド、高分子のペプチドが混入されても良く、逆にアミノ酸や高分子のペプチドの全部または大部分を除去するように精製したものであっても良い。好ましくは、平均ペプチド鎖長3～4程度の画分が全体の50%以上占めることが望ましい。この低分子ペプチドは、オートクレーブ処理(121℃、1.1 Kg/cm²、30分)や溶液状態下、沸騰水浴中30分加温によってもリバーゼ活性阻害作用に影響を受けない。

前記プロテアーゼは、アスペルギルス・ニガー、バチルス・ズブチリスなどの微生物が産生したものであり、酸性プロテアーゼ、中性プロテアーゼ、アルカリ性プロテアーゼのいずれであっても良く、また、動物性あるいは植物性由来のものであっても良く、加えて、それらを併用しても良い。前記酸としては、塩酸、硫酸などの無機強酸が使用される。平均ペプチド鎖長3～4程度の低分子ペプチドを効率よく製造するにあたっては、プロテアーゼを用いることが酸を用いる場合より望ましい。

次に、低分子ペプチドの具体的製造例を以下に示す。

ここで、生成物の平均ペプチド鎖長（L）とは、

生成物の完全加水分解中の遊離アミノ基

$$L = \frac{\text{生成物中の遊離アミノ基}}{\text{生成物中の遊離アミノ基}}$$

5

生成物中の遊離アミノ基

で表わされる。そして、遊離アミノ基の定量はニンヒドリン反応で求め、完全加水分解は6N塩酸中で110℃、24時間加水分解することにより行った。また、分子量分布はトヨバールHW-40S（カラム：2.2cm×5
10 0cm、溶媒：0.1M酢酸緩衝液 pH5.7）を用いてゲル沪過して求めた。

a) 牛赤血球100kgに水250リットルを加え、リン酸を加えてpHを2.8に調整した後、アスペルギルス・ニガーの酸性プロテアーゼ 2×10^7 単位を添加し、
15 50℃、20時間反応させた。

反応後、反応液を80℃で30分間加熱して反応を停止させた後、水酸化カルシウムの水懸濁液を加えてpHを6.5に調整し、珪藻土10kgを加え、フィルタープレスを用いて沪過し、得られた沪液を噴霧乾燥して23kgの粉末を得た。このものの平均ペプチド鎖長は3.6であり、分子量分布についてはペプチド鎖長3～4程度のものが約65%を占めた。

b) 脱脂魚粉末50kgに水200リットルを加えて懸濁し、リン酸を加えてpHを2.8に調整した後、アスペ

ルギルス・ニガーの酸性プロテアーゼ 3×10^7 単位を添加し、以下 a) と同様に操作して 21 kg の粉末を得た。このものの平均ペプチド鎖長は 3.5 であり、分子量分布についてはペプチド鎖長 3 ~ 4 程度のものが約 6
5 3 % を占めた。

c) 分離大豆蛋白 40 kg に水 200 リットルを加えて懸濁し、リン酸を加えて pH を 2.8 に調整した後、アスペルギルス・ニガーの酸性プロテアーゼ 3×10^7 単位を添加し、以下 a) と同様に操作して 27 kg の粉末を得た。
10 このものの平均ペプチド鎖長は 3.6 であり、分子量分布についてはペプチド鎖長 3 ~ 4 程度のものが約 67 % を占めた。

以上の結果から、平均ペプチド鎖長 3 ~ 4 程度の低分子ペプチドを容易に製造できることが分かる。

15 このようにして製造した低分子ペプチドの脂肪代謝改善作用について比較すると、例えば、分離大豆蛋白を蛋白源として製造した低分子ペプチドは動物性のものと比較してその効果が弱く、一方、赤血球を蛋白源としても使用するプロテアーゼの種類によってはペプチドの作用
20 強度が異なる。

本発明の脂質代謝改善剤の有効成分たる低分子ペプチドについて、その投与効果を見ると、先ず、脂肪の消化吸収の抑制されることがオリーブ油を経口投与したのちの小腸粘膜細胞における脂肪小滴の減少として、組織所

見から示された。また、血中脂質、特にトリグリセリド値の上昇が抑えられていることからも分かる。一方、飼料に配合し、4週間自由摂取させた実験からは、実験動物の体脂肪重量を減少させ、かつ、その脂質組成の内、不飽和脂肪酸含量を増加させるなど、脂質組成を良質化することが判明している。すなわち、前記低分子ペプチド投与によって脂肪の消化吸収が抑制され、かつ、脂肪代謝の改善されることが判明した。

前記低分子ペプチドの上記効果を、大別して、1回投与における脂肪の消化吸収抑制作用と長期投与後の体脂肪の減少作用に分け、これらの効果について各種低分子ペプチドを比較すると、効力が異なり、1回投与時の効果が顕著な低分子ペプチドと、長期投与による効果が顕著な低分子ペプチドに分けられる。この事実から、応用面においては、その使用目的によって、添加する低分子ペプチドを選択し、更には、適切な比率でもって各種低分子ペプチドを配合することにより効果を強くすることができます。

次に、前述した本発明の脂質代謝改善剤の効果を確認するために本発明者が行った実験例および応用例を示す。

(実験例 1)

*in vitro*でのリバーゼ活性に対する低分子ペプチドの効果を検討するために、酵素性リバーゼ約0.3単位/ ml 、基質オリーブ油0.125 ml/ml に対して平均ペプ

チド鎖長3～4の低分子ペプチドを100ng/■1～1mg/■1を添加して、リバーゼ活性を調べた。ここで、リバーゼ活性1単位とは、37℃、1分間に脂肪酸1μmolを遊離させる酵素力値である。

5 実験は、大豆蛋白由来の低分子ペプチド、魚粉由来の低分子ペプチド、赤血球由来の低分子ペプチドおよび赤血球由来の平均ペプチド鎖長15のペプチド（前記製造例a）の方法中、酸性プロテアーゼによる反応時間を1時間とすることにより得られたペプチド）のそれについて行つた。結果は、活性率（%）を示す表Iから明らかなように、低分子ペプチドの添加によってリバーゼ活性が抑制された。

10

（実験例 2）

脂肪負荷時（脂肪摂取時）での脂質の消化吸収に対する低分子ペプチドの効果を検討するために、5週令のICR系雄性マウス（体重約2.0g）に前述実験例1でリバーゼ活性の阻害作用が最も弱かった赤血球由来の低分子ペプチド5mgをオリーブ油250mgとともに強制経口投与し、120分後における血中コレステロール値とトリグリセリド値を調べた。結果は、表IIに示すように、無処置の場合およびオリーブ油のみ投与の場合に比べて両検査値が低く、オリーブ油の投与にかかわらずコレステロールおよびトリグリセリドが低下した。

15

20

（実験例 3）

10

脂肪の消化吸収に対する低分子ペプチド反復投与の効果を検討するために、7週令のICR系雄性マウス（体重約30g）に前記実験例2で使用した低分子ペプチドを粉末飼料（粗脂肪5%含有、オリエンタル酵母製）に5.1重量%配合して14日間自由摂取させたのち、15日目にオリーブ油250mg強制胃内投与して、90分後における血中コレステロール値およびトリグリセリド値を調べた。結果は、表IIIのように、低分子ペプチド14日投与後の両検査値は無処置群より低下しており、加えて、10オリーブ油負荷後の上昇も低分子ペプチドの同時投与によって完全に抑えられた。

(実験例 4)

脂肪の消化吸収に対する低分子ペプチドの効果を検討するために、ブタ3匹を1区として3区を設定し、11日間の対照期間に脂肪消化率を求めた。その後、試験I区には消化酵素を、試験II区には消化酵素に前記実験例2で示した低分子ペプチドを飼料の0.1重量%混合したものそれぞれ12日間与え、糞便中の脂肪量を調べ、脂肪消化率を求めた。結果は、表IVに示すように、消化酵素および低分子ペプチドを与えない対照区および試験I区では、処理期間において対照期間よりも脂肪消化率がそれぞれ3%、4%増加しているのに対し、試験II区では、脂肪消化率が8%減少しており、これから、低分子ペプチドの添加により、脂肪消化率が10%以上減少

11

表 I (実験例 1) (活性率%)

ペプチド濃度 $\log(g/ml)$	低分子ペプチド			ペプチド
	大豆	魚粉	赤血球	赤血球
-7	36	52	41	66
-6	0	0	19	55
-5	—	—	0	50
-4	25	42	53	—
-3	32	47	92	—

表 II (実験例 2)

処置	コレステロール (mg/dl)	トリグリセリド (mg/dl)
無処置	114	99
オリーブ油投与	124	692
オリーブ油投与・ 赤血球ペプチド投与	93	77

15

表 III (実験例 3)

処置	コレステロール (mg/dl)	トリグリセリド (mg/dl)
無処置	100	99
赤血球ペプチド 14日間投与	90	60
オリーブ油のみ投与	132	328
オリーブ油・ 赤血球ペプチド5mg	110	140
オリーブ油・ 赤血球ペプチド50mg	90	100

することができる。

(実験例 5)

脂肪摂取過多により肥満が生じるが、この実験モデルとして、脂肪を30%重量含む高脂肪食に本発明低分子ペプチドを1%重量添加して、4週間与えた際のマウスの体重および体脂肪重量について検討した。結果は表Vに示すように低分子ペプチドを与えた動物の体脂肪重量は、対照群の場合より明らかに減少した。すなわち、本発明の脂質代謝改善剤を高脂肪含量の食品や飼料に添加することによって脂肪の消化吸収が抑制され、更に、脂肪代謝が改善されて、体脂肪の減少することが分かる。前記低分子ペプチドの蛋白起源に関して動物性と植物性を比較すると、動物性低分子ペプチドが植物性低分子ペプチドより効果の点において優れている。

(実験例 6)

チョコレートは、脂肪含量が約35%と多い菓子類であり、その脂肪が味覚に影響するため、脂肪含量を単純に減らすことはできない。そこで、対照としての市販チョコレートに赤血球由来の低分子ペプチドを脂肪含量の10%重量添加したチョコレートを試作し、ビーグル犬に強制投与し、血清のトリグリセリド値およびコレステロール値の変化を経時的に測定し、対照品との交差試験法を用いて効果を検討した。結果は表VIに示すように、各検査値の血中濃度推移についての曲線下面積(AUC,

13

(mg·hr / dl) および最高血中濃度 (C_{max} , mg/dl) を求めたところ、低分子ペプチド添加チョコレートを投与した群での血清脂質は、対照チョコレート投与群と比較して有意にその上昇が抑えられた。

5 (実験例 7)

ハマチ養殖において、赤血球低分子ペプチドを飼料の 0.2%重量添加した飼料を 1 カ月間摂取させたのちに、任意の魚を捕獲して刺身をつくり、対照としてのペプチド不添加飼料投与群および汎用されている飼料添加物を配合した飼料投与群からの刺身について、盲検法で 18 名の被験者による味覚官能試験を行った。味覚試験は、味を順位付けし、スコア化した。つまり、値の大きいほど味の評価が高いことを意味する。結果、表 VII に示すようになり、前記ペプチド添加飼料を摂取したハマチからの刺身が明らかに好まれた。その際、対照群からの刺身に対する評価は、脂っこい、べたつく、生臭い、酸味が強い等の表現が多く、一方、ペプチド添加群からの刺身に対する評価は、あっさりしている、身がしままっている、美味しい等の表現が多かった。すなわち、前記低分子ペプチドの投与によって養殖魚肉に対する味覚評価は高くなり、脂質含量の減少および脂肪組成の変化が示唆された。更に、この事実から、前記低分子ペプチドの投与によって脂肪過多に由来する魚の腐敗が抑えられ、鮮度が延長すると予想される。

14
表 IV (実験例4)

	対照区	試験I区	試験II区
対照期間	68	62	65
処置期間	71	66	57
差	+3	+4	-8

5

表 V (実験例5)

飼料	♂			♀		
	体重	脂肪 組織	比	体重	脂肪 組織	比
高脂肪食(対照)	36.5	2.0	5.5	29.0	1.8	6.0
+赤血球ペプチド	36.9	1.6	4.4	29.2	1.4	4.6
+魚粉ペプチド	34.8	1.3	3.3	29.3	1.3	4.2
+大豆ペプチド	36.9	1.8	4.8	29.3	1.4	4.9

10

表 VI (実験例6)

群	トリグリセリド		コレステロール	
	AUC	C _{max}	AUC	C _{max}
対照	445	182	100	27
赤血球ペプチド 添加	304	126	19	9

15

表 VII (実験例7)

20

性別	人 数	対照	赤血球 ペプチド 添 加	飼料 添加物
男性	11	16	46	27
女性	7	11	13	21
総合	18	27	59	48

以上の各実験例からも明らかなように、平均ペプチド鎖長3～4程度の低分子ペプチドを、脂質の摂取量の0.5～50%の量をもって投与することにより、脂質の消化吸収が制御され、かつ、脂肪代謝の改善されることが
5. 分かる。

そして、本発明による脂質代謝改善剤は、それ単独で、或いは、他の物質と混合又は配合することで、医薬品や食品、飼料（配合飼料・混合飼料を含む）、食品用・飼料用の各添加物等の形態を探ることができる。特に、食品や飼料とする場合は、单なる食品や飼料として利用できるばかりではなく、脂質の消化吸収を抑制し、かつ、脂質代謝を改善する機能性食品や機能性飼料として有効に利用できる。例えば、高血圧症や動脈硬化症、肥満の防止・治療においては、医薬品や食品、食品用添加物のいずれかの形態を適宜選択して使用する。他方、畜産・水産分野においては、医薬品や飼料、飼料用添加物のいずれかの形態を適宜選択して使用するのである。

特に、高血圧症や動脈硬化症、肥満の防止・治療においては、食品、特に、機能性食品として使用することが、
20 脂質との摂取割合を管理し易いため望ましい。また、動物の脂肪のつき方を解剖や観察等によって容易に把握し易い水産分野においては、動物の脂質のつき方に応じて脂質代謝改善剤の投与をコントロールすることにより、動物の脂肪量を調節して良好な肉質にできる。

16

[産業上の利用可能性]

既述の通り、本発明の脂質代謝改善剤とその使用方法は、高血圧症や動脈硬化症などの予防や治療、或いは畜産、水産分野における動物の肉質の改善等に適している。

5

10

15

20

[請求の範囲]

1. 蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均アミノ酸鎖長がおよそ3～4である低分子ペプチドを有効成分とする脂質代謝改善剤。
- 5 2. プロテアーゼが、酸性プロテアーゼ、中性プロテアーゼ、アルカリ性プロテアーゼの1種又は2種以上である請求項1記載の脂質代謝改善剤。
3. 酸が、塩酸、硫酸等の無機強酸である請求項1記載の脂質代謝改善剤。
- 10 4. 低分子ペプチドが、プロテアーゼ0.1～5単位に対して蛋白を1mgの割合で配合されたものを3～48時間、20～70℃の条件で加水分解されて得られたものである請求項1記載の脂質代謝改善剤。
- 5 5. 蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均アミノ酸鎖長がおよそ3～4である低分子ペプチドを有効成分として含む脂質代謝改善剤を、脂質の摂取重量の0.1～50%をもって投与する脂質代謝改善剤の使用方法。
- 20 6. 脂質代謝改善剤を、脂質の摂取重量の1～30%をもって投与する請求項5記載の脂質代謝改善剤の使用方法。
7. プロテアーゼが、酸性プロテアーゼ、中性プロテアーゼ、アルカリ性プロテアーゼの1種又は2種以上である請求項5又は6記載の脂質代謝改善剤の使用方法。

18

8. 酸が、塩酸、硫酸等の無機強酸である請求項 5 又は
6 記載の脂質代謝改善剤の使用方法。

5

10

15

20

補正された請求の範囲

[1989年6月2日(02.06.89)国際事務局受理;出願当初の請求の範囲1及び5は補正された;他の請求の範囲は変更なし。(2頁)]

1. (補正後) 蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均ペプチド鎖長がおよそ3~4である低分子ペプチドを有効成分とする、主としてトリグリセリド低下能を備えた脂質代謝改善剤。
2. プロテアーゼが、酸性プロテアーゼ、中性プロテアーゼ、アルカリ性プロテアーゼの1種又は2種以上である請求項1記載の脂質代謝改善剤。
3. 酸が、塩酸、硫酸等の無機強酸である請求項1記載の脂質代謝改善剤。
4. 低分子ペプチドが、プロテアーゼ0.1~5単位に対して蛋白を1mgの割合で配合されたものを3~48時間、20~70℃の条件で加水分解されて得られたものである請求項1記載の脂質代謝改善剤。
5. (補正後) 蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均ペプチド鎖長がおよそ3~4である低分子ペプチドを有効成分として含む脂質代謝改善剤を、脂質の摂取重量の0.1~50%をもって投与する脂質代謝改善剤の使用方法。
6. 脂質代謝改善剤を、脂質の摂取重量の1~30%をもって投与する請求項5記載の脂質代謝改善剤の使用方法。
7. プロテアーゼが、酸性プロテアーゼ、中性プロテアーゼ、アルカリ性プロテアーゼの1種又は2種以上で

条約第19条に基づく説明書

本発明の脂質代謝改善剤は、蛋白又は蛋白含有物をプロテアーゼ又は酸で加水分解して製造され、平均ペプチド鎖長がおよそ3～4である低分子ペプチドを有効成分とし、主としてトリグリセリドの低下能を備えたことを特徴とする。

これに対し、国際調査報告における引例の特開昭59-76022に開示の発明は、本発明に用いられる低分子ペプチドより低分子のものを主構成分とする、血中コレステロール値の低下のみをなしうるものであり、本発明とは異なる。引例には、トリグリセリドの低下に関しなんらの記載もない。

更に、本発明の脂質代謝改善剤の使用方法は、脂質代謝改善剤を、脂質の摂取重量の0.1～50%をもって投与するものであるため、摂取量が少なく、副作用も生じることがなくて効果的に脂質代謝改善を図ることができる。通常の食物の脂質分は10%程度であり最大でも20%であるので、これを実際の使用量に換算すると、最大でも0.02～10%程度であるにすぎない。

これに対して、引例では第158頁左上欄の表1に見られるように、ペプチド成分であるN-sourceを23.0wt%及び脂質5.0wt%を含ましめて使用している。これは本発明の脂質に対する最大使用量50%に対して460g(23/5)、即ち9倍以上という多量であり、引例発明と本発明とは明らかに相違する。

ある請求項 5 又は 6 記載の脂質代謝改善剤の使用方法。

8. 酸が、塩酸、硫酸等の無機強酸である請求項 5 又は
6 記載の脂質代謝改善剤の使用方法。

5

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP89/00107

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all)

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl⁴ A61K37/18

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched

Classification System	Classification Symbols
IPC	A61K37/18
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁵

Category ⁶	Citation of Document, " with indication, where appropriate, of the relevant passages --	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 59-76022 (Terumo Corporation) 28 April 1984 (28. 04. 84) Claim & EP, A, 44032	1-8
A	JP, A, 60-164496 (Ajinomoto Co., Inc.) 27 August 1985 (27. 08. 85) Claim (Family: none)	1-8
A	JP, A, 58-225026 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) 27 December 1983 (27. 12. 83) Page 2, upper left column, lines 4 to 7 (Family: none)	1-8

* Special categories of cited documents:¹⁴

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

March 31, 1989 (31. 03. 89)

Date of Mailing of this International Search Report

April 17, 1989 (17. 04. 89)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

I. 発明の属する分野の
国際特許分類 (IPC) Int. Cl.

A 61K 37/18

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPC	A 61K 37/18

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 59-76022 (テルモ株式会社) 28. 4月. 1984 (28. 04. 84) 特許請求の範囲 & EP, A, 44032	1-8
A	JP, A, 60-164496 (味の素株式会社) 27. 8月. 1985 (27. 08. 85) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8
A	JP, A, 58-225026 (持田製薬株式会社) 27. 12月. 1983 (27. 12. 83) 第2頁左上欄第4行-第7行 (ファミリーなし)	1-8

※引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の
 日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出
 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解
 のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新
 規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の
 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進
 歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認 証

国際調査を完了した日 31. 03. 89	国際調査報告の発送日 17.04.89
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐伯 懿生 (印)